

Über mehrzählige Komplexbildner

Teildruck der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

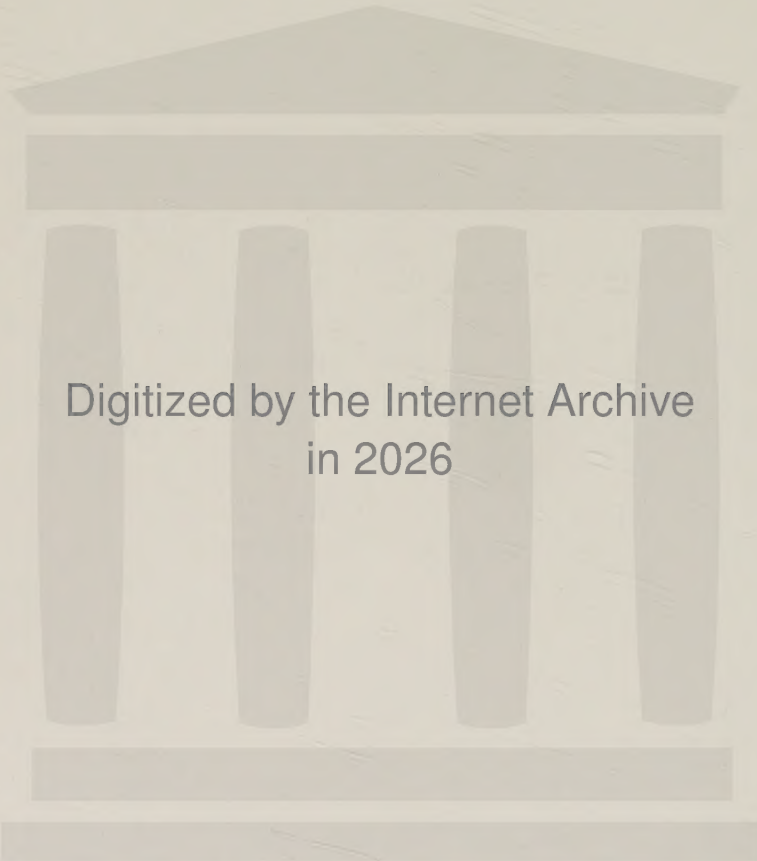
HANS DIETER SCHÄUFELE

aus Maulburg (Deutschland)

BASEL

Buchdruckerei Birkhäuser AG.

1956



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548827_0124

Über mehrzählige Komplexbildner

Teildruck der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

HANS DIETER SCHÄUFELE

aus Maulburg (Deutschland)

BASEL

Buchdruckerei Birkhäuser AG.

1956

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *H. Erlenmeyer* und Dr. *T. Reichstein*.

Basel, den 6. Dezember 1955.

Prof. Dr. *L. Vonderschmitt*
Dekan.

Herrn *Hans Dieter Schäuferle* wurde von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 6. Dezember 1955 erlaubt, diesen Teildruck seiner am 6. Dezember 1955 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

„Über mehrzählige Komplexbildner“

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Anorgan.-Chem. Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern



Über Aminosäure- β -oxyäthylamide.

Die Erkenntnis, dass durch Verbindungen, deren Struktur derjenigen eines im Organismus auftretenden Stoffwechselproduktes „ähnlich“¹⁾ ist, antagonistische Wirkungen, d. h. Störungen der für die körpereigene Verbindung charakteristischen Biosynthese, zu erzielen sind, hat in den letzten Jahren dazu geführt, eine Reihe von Verbindungen herzustellen und zu prüfen, die in diesem Sinne als „Antimetaboliten“²⁾ zu den natürlichen Aminosäuren³⁾ aufgefasst werden können.

So hat *F. Lehmann*⁴⁾⁵⁾ am Regenerationstest zeigen können, dass die den natürlichen Aminosäuren ähnlichen Aminoketone eine sehr starke cytostatische Wirkung besitzen. Auch einige der von *Karrer* und Mitarb.⁶⁾ durch Reduktion der Aminosäureester mit Lithium-aluminiumhydrid gewonnenen Aminoalkohole, wie z. B. Histidinol, bewirken im gleichen Test eine starke Hemmung der Regeneration⁵⁾. Dass solche Aminoalkohole in der Biosynthese von Aminosäuren als Vorstufen auftreten können, ist durch die Untersuchungen von *H. J. Vogel*, *B. D. Davis* & *E. S. Mingioli*⁷⁾ sowie von *E. Adams*⁸⁾ gezeigt worden.

1) *H. Erlenmeyer*, Les composés isostères et le problème de la ressemblance en chimie, *Bull. Soc. Chim. biol.* **30**, 792 (1948).

2) *D. W. Woolley*, A Study of Antimetabolites, New York-London 1952; *G. J. Martin*, Biological Antagonism, New York 1951. *H. L. Friedman*, Influence of isosteric replacement upon biological activity, First Symposium of Chem.-Biol. Correlation, Nat. Acad. of Science, Washington 1951; Data presented at the Section on Microbiological Deterioration of the Gordon Research Conferences, New-Hampshire 1953.

3) *H. Erlenmeyer* & *H. Kühne*, *Helv.* **32**, 370 (1949); *J. J. Biesele* & *J. A. Jacquez*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **58**, 1376 (1954); *S. Kaufmann* & *H. Neurath*, *J. biol. Chemistry* **181**, 623 (1949); *F. Bergel* & *J. A. Stock*, *J. chem. Soc.* **1954**, 2409; *Å. Jönsson*, *Acta chem. scand.* **8**, 1203, 1211 (1954); *K. T. Potts*, *J. chem. Soc.* **1955**, 1632.

4) *F. E. Lehmann*, *A. Bretscher*, *H. Kühne*, *E. Sorkin*, *M. Erne* & *H. Erlenmeyer*, *Helv.* **33**, 1217 (1950); *F. E. Lehmann*, *R. Weber*, *H. Räumler* & *H. Erlenmeyer*, *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **12**, 147 (1954).

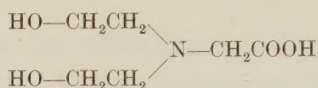
5) *F. E. Lehmann*, *Rev. Suisse Zool.* **51**, 425 (1954).

6) Vgl. *R. R. Gebhart* & *P. Karrer*, *Helv.* **33**, 915 (1950); *P. Karrer* & *R. Saemann*, *Helv.* **36**, 570 (1953).

7) *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 1897 (1951).

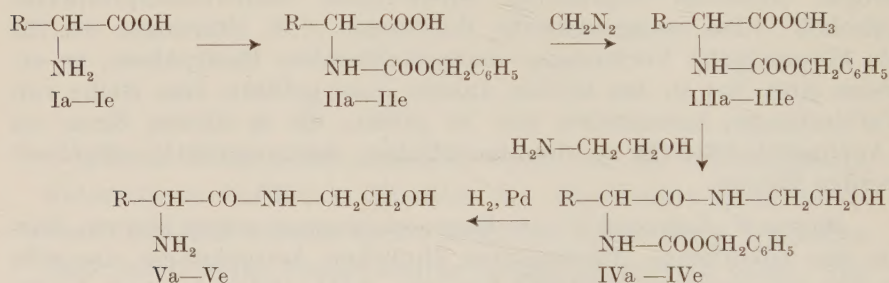
8) *J. biol. Chemistry* **209**, 829 (1954).

Diese Beobachtungen und andererseits die Feststellung, dass eine Verbindung wie die N-Di- β -oxyäthyl-aminoessigsäure¹⁾



ein sehr hohes Komplexbildungsvermögen besitzt, wobei die $-\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe als Acido-Gruppe wirksam sein kann, haben uns veranlasst, die den – als Komplexbildnern 3-,,zähnigen“ – Dipeptiden²⁾ entsprechenden Aminosäure- β -oxyäthylamide Va–Ve herzustellen.

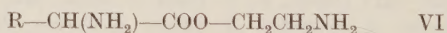
Verbindungen dieser Reihe lassen sich auf folgendem Wege erhalten:



a: R = H; b: R = CH_3 ; c: R = $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$; d: R = HOCH_2 ; e: R = $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$

Wir gingen hierbei von den Aminosäuren (Ia–Ie) aus, die zunächst zum Schutze der freien Aminogruppe – um eine Polypeptid-Bildung nach der Veresterung der Carboxylgruppe zu verhindern – mit Carbobenzoylchlorid in die N-Carbobenzoyl-Verbindungen (IIa–IIe) übergeführt wurden. Diese lassen sich, wie wir fanden, mit Diazomethan in guter Ausbeute zu den entsprechenden Methyl-estern IIIa–IIIe umsetzen. Durch Einwirkung von β -Oxy-äthylamin erhält man aus letzteren die N-carbobenzoylierten Aminosäure- β -oxyäthylamide IVa–IVe, die schliesslich bei der katalytischen Hydrierung in Gegenwart von Pd-Kohle die freien Aminosäure- β -oxyäthylamide Va–Ve ergeben.

Dass bei der Reaktion der N-Carbobenzoyl-aminosäure-methylester mit β -Aminoäthylalkohol tatsächlich eine Amidbildung und nicht etwa eine Umesterung stattfindet, die als Endprodukte Aminosäure- β -amino-äthylester VI



ergeben würde, lässt sich sowohl aus dem IR.-Spektrum des Glycin- β -oxyäthylamids (vgl. Fig. 1) als auch aus dem Verlauf der Titration mit HCl (vgl. Fig. 2) entnehmen.

¹⁾ S. Chaberek, R. C. Courtney & E. A. Martell, J. Amer. chem. Soc. **75**, 2185 (1953).

²⁾ H. Dobbie & W. O. Kermack, Biochem. J. **59**, 257 (1955).

IR.-Spektrum¹⁾: Es sind bei 3300 cm^{-1} , 1665 cm^{-1} und 1530 cm^{-1} starke Maxima zu erkennen, die der Säureamidgruppe entsprechen. Weiterhin zeigt Fig. 1 bei 1080 cm^{-1} eine Bande, die der OH-Gruppe zuzuordnen ist. Hingegen fehlt die Esterbande bei $1750\text{--}1760\text{ cm}^{-1}$, die bei Vorliegen der Struktur VI auftreten müsste.

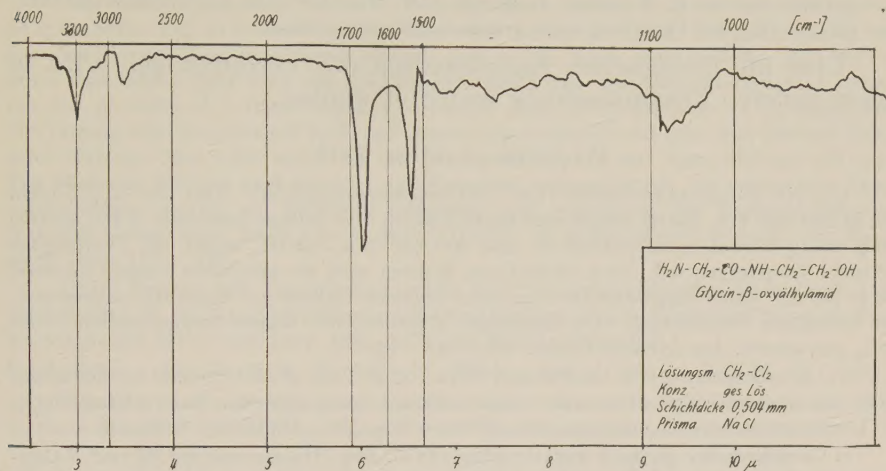
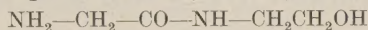


Fig. 1.

IR.-Spektrum von Glycin- β -oxyäthylamid



Bereich: $2,5\text{--}13\text{ }\mu$; ges. Lösung in CH_2Cl_2 ; Dicke: $0,504\text{ mm}$; NaCl-Prisma.

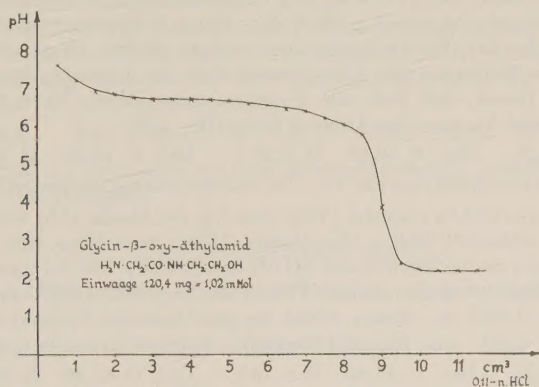


Fig. 2.

Titration²⁾: Die Titrationskurve von Glycin- β -oxyäthylamid (Fig. 2) zeigt bei pH 7 ein Puffergebiet und nach Zugabe eines Äquivalents Säure einen scharfen Potential-

¹⁾ Das IR.-Spektrum wurde im Labor für Spektralanalysen der Organisch-Chemischen Anstalt der Universität Basel von Herrn Dr. P. Zoller mit einem Perkin-Elmer-IR.-Spektrograph Modell 21 aufgenommen. Wir danken Herrn Dr. P. Zoller für die Aufnahme und die Interpretation des Spektrums.

²⁾ Die pH-Messung erfolgte mit einem Potentiometer Typ 187 der Fa. Metrohm AG, Herisau (Schweiz).

sprung. Dieser Kurvenverlauf entspricht einem einbasischen Amin mit einem pK_B von 6,75. Bei Zugabe von HCl über den Äquivalenzpunkt hinaus sinkt das pH auf 2 ab. Würde die Struktur eines zweibasischen Amins VI vorliegen, so müsste der zweiten Amino-Gruppe ein pK_B von < 2 zugeordnet werden. Dies würde jedoch im Widerspruch stehen zu den Befunden von *R. Rometsch, A. Marzer & K. Miescher*¹⁾, die zeigten, dass die Differenz $pK_{B_1} - pK_{B_2}$ bei Diaminen nicht grösser als 3 werden kann.

Über die biologischen Eigenschaften der Verbindungen wird in einem anderen Zusammenhang berichtet werden.

Experimenteller Teil.

Glycin- β -oxyäthylamid (Va). a) Carbobenzoxycglycin²⁾ (IIa). Zu 75 g Glycin (Ia) in 250 cm³ 4-n. NaOH tropft man unter Kühlen und Rühren innerhalb 2 Std. gleichzeitig 150 g Carbobenzoxychlorid³⁾ und 200 cm³ 5-n. NaOH, wobei die Temperatur 10° nicht übersteigen soll. Nach 2stündigem Rühren wird die alkalische Lösung zweimal mit je 100 cm³ Äther ausgeschüttelt und unter starkem Rühren mit konz. HCl angesäuert. Der kristalline Niederschlag wird abgesaugt, mehrmals mit Wasser gewaschen und über CaCl₂ getrocknet. Aus Äthanol-Wasser Smp. 118–120°²⁾.

b) Carbobenzoxy-glycin-methylester (IIIa). 21 g IIa in 50 cm³ Äthanol werden in der Kälte mit überschüssiger ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel erhält man ein gelbes Öl vom Sdp. 147–151°/0,05–0,09 mm.

c) Carbobenzoxy-glycin- β -oxyäthylamid (IVa). 20 g IIIa werden mit 12 cm³ β -Oxyäthylamin 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt und das überschüssige β -Oxyäthylamin im Vakuum abdestilliert. Beim Abkühlen des Rückstandes in Eis-Kochsalz erhält man das Carbobenzoxy-glycin- β -oxyäthylamid (IVa) in Form gelber Kristalle. Aus Methanol-Wasser Smp. 115–116°.

$C_{12}H_{16}O_4N_2$ Ber. C 57,15 H 6,39% Gef. C 57,45 H 6,42%

d) Glycin- β -oxyäthylamid (Va). Zu 10 g Carbobenzoxy-glycin- β -oxyäthylamid (IVa) in 400 cm³ abs. Äthanol gibt man 5 g Pd-Kohle. Unter Schütteln wird im offenen Gefäß bis zum Aufhören der CO₂-Entwicklung, dann weitere 10 Std. im geschlossenen System hydriert. Nach dem Entfernen des Katalysators wird das Lösungsmittel bis auf 50 cm³ bei gewöhnlichem Druck, der Rest am Vakuum abdestilliert. Nach längerem Stehen kristallisiert das Amid Va aus. Aus Äthanol Smp. 106–108°.

$C_4H_{10}O_2N_2$ Ber. C 40,66 H 8,53% Gef. C 40,63 H 8,44%

Die Aminosäure-oxyäthylamide Vb–Ve wurden analog dargestellt.

DL-Alanin- β -oxyäthylamid (Vb). Aus 9 g DL-Alanin (Ib) wurden durch Umsatz mit 19 g Cbz-Chlorid⁵⁾ 20,5 g Cbz-Alanin (IIb)²⁾ vom Smp. 108–113° gewonnen und mit Diazomethan in den Methylester IIIb⁶⁾ übergeführt. Mit β -Oxyäthylamin erhielt man das Cbz-DL-Alanin- β -oxyäthylamid (IVb) vom Smp. 102–104°, das durch Hydrierung mit Pd-Kohle (1 Std. im offenen, 5 Std. im geschlossenen System) das DL-Alanin- β -oxyäthylamid (Vb) ergab. Aus Benzol-Petroläther farblose Kristalle vom Smp. 77–78°.

$C_5H_{12}O_2N_2$ Ber. C 45,44 H 9,15% Gef. C 45,46 H 9,16%

DL-Leucin- β -oxyäthylamid (Vc). 13 g DL-Leucin (Ic) werden mit 18 g Cbz-Chlorid zu Cbz-DL-Leucin (IIc) (farbloses Öl) umgesetzt; aus diesem wird mit Diazomethan der Methylester (IIIc) als nicht destillierbares Öl gewonnen. Die Reaktion mit β -Oxyäthylamin ergibt das Cbz-DL-Leucin- β -oxyäthylamid (IVc). Aus Äthanol-Äther farblose Kri-

¹⁾ Helv. **34**, 1611 (1951).

²⁾ *M. Bergmann & L. Zervas*, Ber. deutsch. chem. Ges. **65**, 1195 (1932).

³⁾ *A. C. Farthing*, J. chem. Soc. **1950**, 3213.

⁴⁾ Org. Synth. **23**, 13 (1943).

⁵⁾ Cbz = Carbobenzoxy.

⁶⁾ *H. Rinderknecht & C. Niemann*, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2605 (1948).

stalle vom Smp. 93—95°. Die hydrierende Spaltung von IVc mit Pd-Kohle führte zu DL-Leucin- β -oxyäthylamid (Ve); aus Benzol-Petroläther Smp. 68—70°.

$C_8H_{18}O_2N_2$ Ber. C 55,14 H 10,41% Gef. C 55,49 H 10,40%

DL-Serin- β -oxyäthylamid (Vd). Zu einer auf 0—5° gekühlten Lösung von 15 g DL-Serin (Id) in 80 cm³ 2-n. NaOH werden innerhalb 1 Std. unter Rühren 75 cm³ 2-n. NaOH und 34 g Cbz-Chlorid getropft (pH = 10). Nach einer weiteren Std. Rühren unter Eiskühlung lässt man das Reaktionsgemisch 2 Std. bei Zimmertemperatur stehen, um das gebildete O,N-Dicarbobenzoxy-DL-serin zum N-Cbz-DL-Serin zu hydrolysieren. Die Lösung wird zweimal mit je 50 cm³ Äther ausgeschüttelt und dann mit 250 cm³ Essigester versetzt. Man kühlt auf 0° ab und säuert mit 10—15 cm³ konz. HCl auf pH 3 an. Die wässrige Schicht wird zweimal mit Essigester ausgeschüttelt, die vereinigten Essigester-Auszüge werden mit Eiswasser gewaschen und getrocknet. Der Essigester wird am Vakuum abdestilliert, bis N-Cbz-DL-Serin (IID)¹⁾²⁾ zu kristallisieren beginnt. Aus Essigester Smp. 117—119°.

Beim Umsatz mit Diazomethan erhält man den entsprechenden Methylester IIId als farbloses Öl. Bei 2tägigem Stehen mit β -Oxyäthylamin ergab dieser das Cbz-DL-Serin- β -oxyäthylamid (IVd) vom Smp. 125—127° (aus Methanol-Benzol).

$C_{13}H_{18}O_5N_2$ Ber. C 55,04 H 6,42 N 9,94% Gef. C 55,11 H 6,38 N 10,06%

Durch hydrierende Spaltung von IVd wurde das DL-Serin- β -oxyäthylamid (Vd) in Form farbloser Kristalle vom Smp. 63—65° (aus Äthanol-Äther) gewonnen.

$C_5H_{12}O_3N_2$ Ber. C 40,53 H 8,16% Gef. C 40,70 H 8,40%

DL-Norleucin- β -oxyäthylamid (Ve). a) Carobenzoxy-DL-norleucin (IIe). 26 g DL-Norleucin (Ie) werden in 50 cm³ 4-n. NaOH gelöst und mit 37 g Cbz-Chlorid und 50 cm³ 4-n. NaOH versetzt. Die Reaktionstemperatur wird unterhalb 5° gehalten. Nach 1stündigem Stehen schüttelt man die alkalische Lösung zweimal mit Äther aus und säuert mit konz. HCl an. Es wird mit Essigester extrahiert und die Essigester-Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

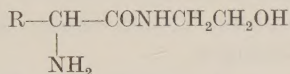
Der Methylester IIIe wurde aus IIe mit Diazomethan als gelbes Öl erhalten und mit β -Oxyäthylamin in das Cbz-DL-Norleucin- β -oxyäthylamin (IVe) vom Smp. 98—103° übergeführt. Die Hydrierung ergab das DL-Norleucin- β -oxyäthylamid (Ve) in Form farbloser Kristalle vom Smp. 76—78° (aus Essigester).

$C_8H_{18}O_2N_2$ Ber. C 55,14 H 10,41% Gef. C 55,24 H 10,51%

Die Mikroanalysen verdanken wir dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel).

Zusammenfassung.

Die den Dipeptiden entsprechenden Aminosäure- β -oxyäthylamide



wurden mit Glycin, DL-Alanin, DL-Leucin, DL-Serin und DL-Norleucin als Ausgangsmaterialien hergestellt.

¹⁾ M. Bergmann & L. Zervas, Ber. deutsch. chem. Ges. **65**, 1195 (1932).

²⁾ J. A. Moore, I. R. Dice, E. D. Nicolaides, R. D. Westland & E. L. Wittle, J. amer. chem. Soc. **76**, 2884 (1954).

Curriculum vitae.

Ich, *Hans Dieter Schäufele*, aus Maulburg im Wiesental (Deutschland), wurde am 24. Juni 1926 als Sohn des Rektors Emil Schäufele und seiner Gattin Ida, geb. Baumgartner, in Mannheim (Deutschland) geboren.

Ich besuchte die Volksschule in Mannheim und trat anschliessend in das Realgymnasium in Schopfheim (Baden) ein. An dieser Schule legte ich im Herbst 1946 das Maturitätsexamen ab.

Im Sommersemester 1947 immatrikulierte ich mich an der naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Freiburg (Breisgau) und begann dort mein Studium. Ich wählte als Hauptfach Chemie, als Nebenfächer Mineralogie, Physikalische Chemie und Physik.

Nach einem einjährigen Unterbruch meiner Studien immatrikulierte ich mich im Sommersemester 1950 an der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel.

Im Sommersemester 1952 legte ich nach Beendigung des anorganischen Praktikums das Vorexamen bei Herrn Prof. Erlenmeyer ab. Während 3 Semestern besuchte ich das unter Leitung von Herrn Prof. T. Reichstein stehende organisch-chemische Praktikum und bestand im Sommer 1953 das organische Vorexamen.

Die vorliegende Dissertation begann ich im Sommer 1953 unter der Leitung von Herrn Prof. H. Erlenmeyer und beendigte sie im Juli 1955.

Im Verlaufe meines Studiums besuchte ich Vorlesungen und Praktika der Herren Professoren und Dozenten:

In Freiburg: G. Brauer, W. Gentner, R. Mecke, H. Schneiderhöhn und H. Staudinger.

In Basel: M. Brenner, H. Erlenmeyer, C. A. Grob, P. Huber, H. Kuhn, W. Kuhn, H. Mohler, T. Reichstein, M. Reinhard, E. Schlittler, A. Speiser und R. Wizinger.

Allen diesen Herren danke ich für ihre Bemühungen.

Meinen besonderen Dank möchte ich meinem verehrten Lehrer Herrn Prof. *H. Erlenmeyer* für seine Ratschläge und Anregungen zu dieser Arbeit und für das mir stets erwiesene Wohlwollen aussprechen.

Herrn Dr. B. Prijs danke ich für sein Interesse an meiner Arbeit.

